

Skin external preparation as cosmetics, comprises yeast extract or supernatant liquid from yeast culture, horse chestnut such as *Aesculus turbinata* Blume, *Calendula officinalis* and specific plant extracts

Patent Number : JP2001151633

International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/42 A61K-031/385 A61K-035/72 A61K-035/78 A61K-038/44 A61P-017/16

• Abstract :

JP2001151633 A NOVELTY - Skin external preparation comprises yeast extract or supernatant liquid from yeast culture, horse chestnut (*Aesculus turbinata* Blume), *Aesculus hippocastanum* L., *Calendula arvensis* L., *Calendula officinalis*, field horsetail (*Equisetum arvense* L.), *Hederatobdri nakai*, *Hedera helix* L. and specific plant extracts.

DETAILED DESCRIPTION - Skin external preparation comprises yeast extract or supernatant liquid from yeast culture, horse chestnut (*Aesculus turbinata* Blume), *Aesculus hippocastanum* L., *Calendula arvensis* L., *Calendula officinalis*, field horsetail (*Equisetum arvense* L.), *Hederatobdri nakai*, *Hedera helix* L., garden pea (*Pisum*), *Rosmarinus officinalis*, *Saxifraga stolonifera* Meerburg and/or Japanese butterbur dandelion (*Tussilago farfara* L.).

USE - As cosmetics for preventing skin from ultraviolet rays.

ADVANTAGE - The skin external preparation prevents damage and premature aging of skin due to environmental factors such as ultraviolet rays and various chemical substances. The agent was safe to use and has high stability. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : JP2001151633 A 20010605 DW2001-62 A61K-

007/00 15p * AP: 1999JP-0335402 19991126

JP3461769 B2 20031027 DW2003-73 A61K-007/00 14p FD:

Previous Publ. JP2001151633 AP: 1999JP-0335402 19991126

Priority n° : 1999JP-0335402 19991126

Covered countries : 1

Publications count : 2

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (NOEV-) NOEVIR KK

• Accession codes :

Accession N° : 2001-552467 [62]

Sec. Acc. n° CIP : C2001-164705

• Derwent codes :

Manual code : CIP: B04-A10 B05-A01B

B05-A03A B05-C08 B10-G02 B14-N17

B14-R01 B14-R05 D08-B09A

Derwent Classes : B04 D21

Compound Numbers : RA0611-K RA0611-

M RA00GT-K RA00GT-M R00689-K

R00689-M R01966-K R01966-M R01520-K

R01520-M

• Update codes :

Basic update code :2001-62

Equiv. update code :2003-73

Others :

Technology Abstract

TECHNOLOGY FOCUS

PHARMACEUTICALS - Preferred

Components: The skin external preparation contain yeast extract, supernatant liquid from yeast culture, lipoic acid or its salt or derivative, thioredoxin and an ultraviolet rays shield agent.

ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Agent:

The ultraviolet rays shield agents are oil dispersion and/or lipophilic titanium oxide powder of benzophenone derivative, p-amino benzoic acid derivative, methoxy cinnamic acid derivative, salicylic acid derivative, urocanic acid derivative, dibenzoyl methane derivative, benzotriazole derivative, anthranilic acid derivative, titanium oxide, zinc oxide and/or porous titanium oxide.

Keyword Index Terms

[1] 108809-0-0-0-CL; 200757-0-0-0-CL; 7275-0-0-0-CL; 686-0-0-0-CL; 866-0-0-0-CL

UP4

2001-10

UE4

2003-11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-151633
(P2001-151633A)

(43) 公開日 平成13年6月5日 (2001.6.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 K	7/00	A 6 1 K	K 4 C 0 8 3
	7/42		4 C 0 8 4
	31/385		4 C 0 8 6
	35/72		4 C 0 8 7
	35/78		C 4 C 0 8 8
審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 15 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-335402

(22) 出願日 平成11年11月26日 (1999. 11. 26)

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 竹井 増美

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(74) 代理人 390000918

竹井 増美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 紫外線や種々の化学物質等の環境因子による皮膚の損傷及び早期老化等の防止、改善に有効で、しかも安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上、又はチオレドキシシンと、トチノキ、セイヨウトチノキ、キンセンカ、トウキンセンカ、スギナ、キズタ、セイヨウキズタ、エンドウ属に属する植物、マンネンロウ、ユキノシタ及びフキタンポポより成る群から選択した1種又は2種以上の植物の抽出物、もしくはリポ酸、その塩及び誘導体より成る群から選択した1種又は2種以上とを併用して皮膚外用剤基剤に含有させる。さらに紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を含有させてもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上と、トチノキ (*Aesculus turbinata* Blume), セイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.), キンセンカ (*Calendula arvensis* L.), トウキンセンカ (*Calendula officinalis* L.), スギナ (*Equisetum arvense* L.), キズタ (*Hederatobleri* Nakai), セイヨウキズタ (*Hedera helix* L.), エンドウ (*Pisum*) 属に属する植物, マンネンロウ (*Rosmarinus officinalis* L.), ユキノシタ (*Saxifraga stolonifera* Meerburg) 及びフキタンボボ (*Tussilago farfara* L.) より成る群から選択した1種又は2種以上の植物の抽出物を含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項2】 チオレドキシンと、トチノキ (*Aesculus turbinata* Blume), セイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.), キンセンカ (*Calendula arvensis* L.), トウキンセンカ (*Calendula officinalis* L.), スギナ (*Equisetum arvense* L.), キズタ (*Hedera tobleri* Nakai), セイヨウキズタ (*Hedera helix* L.), エンドウ (*Pisum*) 属に属する植物, マンネンロウ (*Rosmarinus officinalis* L.), ユキノシタ (*Saxifraga stolonifera* Meerburg) 及びフキタンボボ (*Tussilago farfara* L.) より成る群から選択した1種又は2種以上の植物の抽出物を含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項3】 酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上と、リボ酸、その塩及び誘導体より成る群から選択した1種又は2種以上を含有して成る皮膚外用剤。

【請求項4】 チオレドキシンと、リボ酸、その塩及び誘導体より成る群から選択した1種又は2種以上を含有して成る皮膚外用剤。

【請求項5】 さらに紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を含有して成る、請求項1～請求項4に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上が、ベンゾフェノン誘導体、パラアミノ安息香酸誘導体、メトキシ桂皮酸誘導体、サリチル酸誘導体、ウロカニン酸及びその誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体、アントラニル酸誘導体、酸化チタン、酸化亜鉛、多孔質酸化チタン、酸化チタンの油性分散体及び親油性酸化チタン粉体より成る群から選択されることを特徴とする、請求項5に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、紫外線や種々の化学物質等の環境因子による皮膚の損傷及び早期老化等の防止、改善に有効な皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上、又はチオレドキシンと、特定の植物の抽出物の1種又は2種以上もしくはリボ酸類の1種又は2種以

上、或いはさらに紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を含有して成る皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 紫外線や種々の化学物質等、我々を取り巻く環境因子により、皮膚の損傷や早期老化等が生じることが知られている。また近年は、紫外線により皮膚の免疫機能が低下することも報告されている。かかる環境因子による悪影響を防止し、皮膚の損傷及び早期老化症状を改善するため、紫外線遮蔽剤や活性酸素消去作用、抗酸化作用を有する成分、或いは抗炎症作用、真皮線維芽細胞活性化作用を有する成分を皮膚外用剤に応用する検討がなされてきた。

【0003】 紫外線遮蔽剤としては、有機系の紫外線吸収剤や、微粒子酸化チタン、微粒子酸化亜鉛など紫外線遮蔽効果を有する無機粉体が汎用されている。また活性酸素種消去作用や抗酸化作用を有する成分としては、アスコルビン酸類、ビタミンE群化合物等のビタミン類、タンニン類、フラボノイド等のポリフェノール類、各種植物の抽出処理物、真菌類の抽出処理物の他、最近ではキサントン類 (特開平9-255571)、イミダゾピロキノリン化合物 (特開平10-45594)、アゾール誘導体 (特開平10-101562)、ベンゾフェノン誘導体 (特開平10-121044)、セサミノールトリグリコシド (特開平10-182331)、アミノ酸誘導体 (特開平10-279543) 等が開示されており、抗炎症作用を有する成分としては、古くからグリチルレチン酸及びその誘導体、グリチルリチン酸及びその塩類、アラントイン及びその誘導体、アズレン類、ε-アミノカプロン酸、ヒドロコルチゾンなどが用いられ、また種々の動植物や微生物類の抽出物も開示されている。線維芽細胞活性化作用を有するものとしても、各種植物の抽出処理物の他、パントラクトン (特開平7-126148)、6-ベンジルアミノプリン (特開平7-233037)、L-リシル-L-グリシル-L-ヒスチジン (特開平7-316192)、安息香酸アミド誘導体 (特開平8-157432) などが検討されている。

【0004】 一方、紫外線により生じる皮膚の免疫機能低下を防止する成分としては、グルタチオン (特開平11-49696)、シナノキ抽出物 (特開平11-71291)、チョウジ抽出物 (特開平11-106346)、ローズマリー抽出物 (特開平11-106347)、ゲンノショウコ抽出物 (特開平11-106348)、カロチン、リコピン等 (特開平11-246396) などが報告されている。

【0005】 しかしながら、有機系の紫外線吸収剤については、水溶性に乏しいものや皮膚刺激性、光毒性等が問題となるものもあり、十分な紫外線遮蔽効果を得るのに十分な量を配合できない場合があった。紫外線遮蔽効果を有する無機粉体を配合する場合についても、十分な紫外線遮蔽効果を発揮させる量を配合すると、皮膚外用

剤を塗布した際に外観が青白く見えたり、白っぽくなったりして不自然になるという問題があった。

【0006】また、紫外線による皮膚の損傷や早期老化は複雑なメカニズムを経て進行するため、それに関与する活性酸素種の一部を消去し或いは酸化的連鎖反応を遅延させたり、炎症過程に拮抗する抗炎症剤を用いたり、真皮線維芽細胞を活性化して真皮マトリックスの修復を試みたり、或いは紫外線による皮膚の免疫機能低下を抑制するのみによっては、十分な防止及び改善効果を得ることは困難であった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明においては、紫外線や種々の化学物質等の環境因子による皮膚の損傷及び早期老化等の防止、改善に有効で、しかも安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得ることを目的とした。

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため種々検討した結果、酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上、又はチオレドキシンと、特定の植物の抽出物の1種又は2種以上もしくはリポ酸類の1種又は2種以上、或いはさらに紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を皮膚外用剤基剤に含有させることにより、様々な環境因子により惹起される皮膚の損傷及び早期老化が極めて良好に防止され、また改善されることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち本発明においては、酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上、又はチオレドキシンと、トキノキ (*Aesculus turbinata* Blum e), セイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.), キンセンカ (*Calendula arvensis* L.), トウキンセンカ (*Calendula officinalis* L.), スギナ (*Equisetum arvense* L.), キズタ (*Hedera tobleri* Nakai), セイヨウキズタ (*Hedera helix* L.), エンドウ (*Pisum*) 属に属する植物、マンネンロウ (*Rosmarinus officinalis* L.), ユキノシタ (*Saxifraga stolonifera* Meerburg) 及びフキタンボポ (*Tussilago farfara* L.) より成る群から選択した1種又は2種以上の植物の抽出物、もしくはリポ酸、その塩及び誘導体より成る群から選択した1種又は2種以上とを併用して皮膚外用剤基剤に含有させる。さらに紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を含有させることにより、皮膚の損傷及び早期老化に対する防止、改善効果を向上させることができる。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明において用いる酵母抽出物としては、酵母の極性溶媒による抽出物、酵母を自己消化、酸加水分解又は酵素分解等により溶菌させた後ろ過したもの、或いは前記溶菌液を乾燥し、それより極性溶媒で抽出した物を用いることができる。抽出には、*Eremascus* 属、*Endomyces* 属等 *Endomycetaceae* 科に属する酵母や、*Schizosaccharomyces* 属、*Nadsonia* 属、*Saccharomyces* 属、*Hansenia* 属、*Wickerhamia* 属、*Saccharomyces* 属、*Kluyveromyces* 属、*Lodderomyces* 属、*Wingea* 属、*Endomycopsis* 属、*Pichia* 属、*Hansenula* 属、*Pachysolen* 属、*Citeromyces* 属、*Debaryomyces* 属、*Schwanniomyces* 属、*Dekkera* 属、*Saccharomycopsis* 属、*Lipomyces* 属等の *Saccharomycetaceae* 科に属する酵母、*Spermophthora* 属、*Eremothecium* 属、*Crebrothecium* 属、*Ashbya* 属、*Nematospora* 属、*Metschnikowia* 属、*Coccidiascus* 属等の *Spermothoraceae* 科に属する酵母などの子う菌酵母が好ましく用いられる。

【0010】抽出溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類などの極性有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等を用いてもよい。酵母は乾燥及び／又は粉碎してから抽出に供してもよく、抽出溶媒中でホモジナイズしたり、超音波破碎を行ってもよい。また培地中で紫外線照射して、抽出物を得ることもできる。抽出温度としては、0℃程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。抽出時間は抽出溶媒の種類や抽出温度によっても異なるが、1時間～5日間程度とするのが適切である。

【0011】酵母の培養上清は、MY培地等の酵母培養用の培地を用いて15～28℃で3日～4週間ほど培養した後、培養上清を回収し、メンブランフィルターにてろ過して得る。

【0012】酵母の上記極性溶媒による抽出物又は培養上清は、そのままでも本発明に係る皮膚外用剤に含有させることができるが、濃縮、乾固したり、又は濃縮、乾固物を水や極性溶媒に再度溶解したり、或いは生理作用を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理や分散処理を行った後に用いてもよい。また保存のため、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒に溶解して用いることもできる。また、リポソーム等のベシクルやマイクロカプセル等に内包させて含有させることもできる。

【0013】なお酵母抽出物又は培養上清は、上記したようにして調製したものをを用いてもよいが、医薬品や化粧品用の「酵母エキス」として市販されているものを用いてもよい。本発明においては、これら酵母抽出物及び酵母培養上清より1種又は2種以上を選択して用いる。皮膚外用剤全量当たりの含有量は特に限定されないが、0.0001～10.0重量%程度とするのが適切である。

【0014】続いて本発明において用いるチオレドキシンは、分子量10,000～13,000程度の電子伝

達タンパク質であり、市販の精製品を用いてもよく、またこれを含有する動植物抽出物や細菌、真菌、藻類等の抽出物を用いてもよい。酵母抽出物等と同様に、リボソーム等のベシクルやマイクロカプセル等に内包させて用いることもできる。皮膚外用剤全量当たりの含有量は特に限定されないが、チオレドキシニン量にして0.00001~5.0重量%程度とするのが適切である。

【0015】次に、本発明において酵母抽出物及び酵母培養上清より選択した1種又は2種以上、又はチオレドキシニンと併用する植物の抽出物について説明する。

【0016】トチノキ (*Aesculus turbinata* Blume) 及びセイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.) はトチノキ科 (*Hippocastanaceae*) に属する落葉高木で、花、葉、樹皮、果実、根等の各部位及び全木を用いることができるが、果実が最も好ましく用いられる。

【0017】キンセンカ (*Calendula arvensis* L.) 及びトウキンセンカ (*Calendula officinalis* L.) はキク科 (*Compositae*) に属する一年生或いは二年生草本で、花、葉、茎、根、種子等の各部位及び全草を用いることができるが、花が最も好ましく用いられる。

【0018】スギナ (*Equisetum arvense* L.) はスギナ科 (*Equisetaceae*) に属する多年生シダ植物で、地下茎、栄養茎、孢子茎の各部位及び全草を用いることができる。

【0019】キズタ (*Hedera tobleri* Nakai) 及びセイヨウキズタ (*Hedera helix* L.) はウコギ科 (*Araliaceae*) に属するつる性の植物で、花、葉、茎、枝、根等の各部位及び全体を用いることができるが、葉が最も好ましく用いられる。

【0020】エンドウ (*Pisum*) 属に属する植物としては、エンドウ (*Pisum sativum* L. var. *arvense* Poi r.), シロエンドウ (*Pisum sativum* L.) 等が挙げられる。これらはつる性の越年草であり、花、葉、茎、種子(豆)、根等の各部位及び全草を用いることができる。

【0021】マンネンロウ (*Rosmarinus officinalis* L.) はシソ科 (*Labiatae*) に属する常緑低木で、花、葉、枝、根等の各部位を用いることができるが、葉が最も好ましく用いられる。

【0022】ユキノシタ (*Saxifraga stolonifera* Meer burg) はユキノシタ科 (*Saxifragaceae*) に属する多年草で、花、葉、茎、根等の各部位及び全草を用いることができる。

【0023】フキタンボポ (*Tussilago farfara* L.) はキク科 (*Compositae*) に属する多年生草本で、花、葉、茎、根等の各部位及び全草を用いることができるが、花が最も好ましく用いられる。

【0024】抽出溶媒としては、酵母抽出物を得る場合と同様に、上記したような水又は極性有機溶媒もしくはこれらの混合物が好ましく用いられる。上記植物は生のまま抽出操作に供してもよいが、抽出効率を考えると細

切、乾燥、粉碎等の処理を行った後に抽出を行うことが好ましい。抽出は抽出溶媒に浸漬して行う。抽出効率を上げるため、攪拌したり、抽出溶媒中でホモジナイズしてもよい。抽出温度としては、5℃程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。

【0025】上記植物の1種又は2種以上の抽出物は、そのままでも皮膚外用剤に含有させることができるが、濃縮、乾固したり、もしくは濃縮、乾固物を水や極性溶媒その他の担体に再度溶解、分散したり、或いは生理活性を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩、カラムクロマトグラフィー等の精製、分画処理を行った後に用いてもよい。また保存のためには、精製、分画等の処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒等担体に溶解、分散して用いることが好ましい。さらに、リボソーム等のベシクルやマイクロカプセル等に内包して用いてもよい。皮膚外用剤全量当たりの含有量は、抽出物の調製方法によっても異なるが、上記植物を十分浸漬し得る量の抽出溶媒中に浸漬、静置して得た抽出物の状態で、0.001~10重量%程度とするのが適切である。

【0026】続いて、本発明において酵母抽出物等と併用する他方の成分であるリポ酸は、チオクト酸ともいわれる含硫ビタミン様作用物質であり、動植物界に広く分布する。本発明において用い得るリポ酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩の他、アミン塩、アンモニウム塩等が挙げられる。また本発明において用い得るリポ酸の誘導体としては、アルキル又はアルケニルエステル類、リポアミド、リポイルリシン等のアミド類、還元体であるジヒドロリポ酸、そのアルキル又はアルケニルエステル及びアミド等が挙げられる。本発明においては、前記より1種又は2種以上を選択して用いる。これらは皮膚外用剤基剤に直接混合、溶解してもよいが、リボソーム等のベシクルやマイクロカプセルに内包して含有させてもよい。皮膚外用剤全量当たりの含有量は特に限定されないが、0.0001~5.0重量%程度とするのが適切である。

【0027】さらに本発明においては、酵母抽出物等の1種又は2種以上又はチオレドキシニン、及び上記植物抽出物の1種又は2種以上もしくはリポ酸等の1種又は2種以上に加えて、紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上を含有させてもよい。かかる紫外線遮蔽剤としては、紫外線吸収性又は紫外線散乱性を有する物質で、皮膚外用剤用として許容されるものであれば特に制限なく用いることができる。特に、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン誘導体、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、

パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等のパラアミノ安息香酸誘導体、パラメトキシ桂皮酸エチル、パラメトキシ桂皮酸イソプロピル、パラメトキシ桂皮酸オクチル、パラメトキシ桂皮酸2-エトキシエチル、パラメトキシ桂皮酸ナトリウム、パラメトキシ桂皮酸カリウム、ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサノールグリセリル等のメトキシ桂皮酸誘導体、サリチル酸オクチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸ミリスチル、サリチル酸メチル等のサリチル酸誘導体、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等のウロカニン酸誘導体、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン等のジベンゾイルメタン誘導体、2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等のベンゾトリアゾール誘導体、アントラニル酸メチル等のアントラニル酸誘導体といった有機系紫外線吸収剤、酸化チタン、酸化亜鉛などが好ましいものとして挙げられる。酸化チタン及び酸化亜鉛としては、平均粒子径が20~50nm程度の微粒子酸化チタン及び微粒子酸化亜鉛がさらに好ましく用いられる。また酸化チタンとして、特願平10-155265、同11-270020及び同11-311214に開示した方法により調製される多孔質酸化チタンや、特願平11-210073に開示した方法により調製される酸化チタンの油性分散体及び親油性酸化チタン粉体を用いることもできる。皮膚外用剤全量当たりの紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上の含有量は特に限定されないが、0.1~50.0重量%程度とするのが適切である。

【0028】本発明に係る皮膚外用剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、散剤、顆粒剤、粉末剤等の剤型で提供することができる。また、化粧水、乳液、クリーム、パック等の皮膚化粧料、メイクアップベースローション、メイクアップベースクリーム、乳液状、クリーム状、軟膏型、粉末状等のファンデーション、アイカラー、チークカラーといったメイクアップ化粧料、ハンドクリーム、レッグクリーム、ボディローション等の身体用化粧料などとしても提供することができる。

【0029】また本発明に係る皮膚外用剤には、酵母抽出物及び酵母培養上清の1種又は2種以上又はチオレドキシニン、上記植物抽出物もしくはリボ酸類、或いは紫外線遮蔽剤の1種又は2種以上の他に、油類、界面活性剤、保湿剤、顔料、香料、防菌防霉剤等の一般的な医薬品及び化粧料用原料や、活性酸素消去剤、抗炎症剤、美白剤、皮膚細胞賦活剤等の生理活性成分をも含有させることができる。

【0030】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。

【0031】まず、本発明で用いる酵母抽出物及び酵母培養上清、並びにトチノキ等各植物抽出物の調製例を示す。

【0032】〔酵母抽出物1〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを自己消化させて得た溶菌液をろ過し、濃縮した後凍結乾燥し、酵母抽出物1とした。

【0033】〔酵母抽出物2〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを凍結乾燥した後、50容量%エタノール水溶液500ml中に10℃で3日間浸漬し、ろ過してろ液を回収し、酵母抽出物2とした。

【0034】〔酵母抽出物3〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを自己消化させて得た溶菌液をろ過し、濃縮した後凍結乾燥し、次いでこれを1,3-ブチレングリコール500ml中に浸漬し、15℃で3日間攪拌抽出した後、ろ過してろ液を回収し、酵母抽出物3とした。

【0035】〔酵母抽出物4〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを凍結乾燥した後、50容量%グリセリン水溶液500ml中に10℃で3日間浸漬し、ろ過して抽出液を回収し、酵母抽出物4とした。

【0036】〔酵母抽出物5〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを収集して滅菌水にて2回洗浄した後、50容量%エタノール水溶液500ml中に懸濁して5℃にて超音波破碎し、ろ過してろ液を回収し、酵母抽出物5とした。

【0037】〔酵母抽出物6〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、菌体500gを収集して標準液体培地に懸濁し、1J/cm²の中波長紫外線(280~320nm)を2時間照射した後、ろ過して得たろ液を酵母抽出物6とした。

【0038】〔酵母培養上清1〕*Saccharomyces cerevisiae* Meyerを培養し、定常状態における培養上清をメンブレンフィルターにて無菌的にろ過し、ろ液を酵母培養上清1とした。

【0039】〔酵母培養上清2〕*Endomyces magnusii*を培養し、定常状態における培養上清をメンブレンフィルターにて無菌的にろ過し、ろ液を酵母培養上清2とした。

【0040】〔トチノキ抽出物〕トチノキ(*Aesculus turbinata* Blume)の樹皮300gを乾燥、粉碎し、50容量%エタノール水溶液1,000ml中にて20℃で3日間攪拌抽出した。次いで抽出液をろ過し、ろ液を回収してトチノキ抽出物とした。

【0041】〔セイヨウトチノキ抽出物〕セイヨウトチノキ(*Aesculus hippocastanum* L.)の果実350gを粉碎し、50容量%エタノール水溶液1,200ml中にて20℃で3日間攪拌抽出した。次いで抽出液をろ過

し、ろ液を濃縮した後凍結乾燥し、セイヨウトチノキ抽出物とした。

【0042】[キンセンカ抽出物] キンセンカ (*Calendula arvensis* L.) の全草500gを乾燥、粉碎し、精製水1, 500ml中に15℃で5日間浸漬した後ろ過し、ろ液を濃縮して300mlとし、キンセンカ抽出物とした。

【0043】[トウキンセンカ抽出物] トウキンセンカ (*Calendula officinalis* L.) の花415gを細切し、30容量%1,3-ブチレングリコール水溶液1, 200ml中で20℃にて3日間攪拌抽出した後、ろ過してろ液を回収し、トウキンセンカ抽出物とした。

【0044】[スギナ抽出物] スギナ (*Equisetum arvense* L.) の全草320gをエタノール1, 000ml中に10℃にてホモジナイズし、ろ過してろ液を濃縮乾固し、50容量%エタノール水溶液100mlに溶解して、スギナ抽出物とした。

【0045】[キズタ抽出物] キズタ (*Hedera tobleri* Nakai) の葉325gを生理食塩水1, 000ml中に10℃でホモジナイズし、ろ過してろ液を回収し、キズタ抽出物とした。

【0046】[セイヨウキズタ抽出物] セイヨウキズタ (*Hedera helix* L.) の葉300gを乾燥、粉碎し、1,2-ペンタンジオール1, 000mlに20℃で5日間浸漬し、ろ過してろ液を回収し、セイヨウキズタ抽出物と

【実施例1】 ローション剤

(1) エタノール	20.00 (重量%)
(2) ポリオキシエチレン(60E.0.)硬化ヒマシ油	3.00
(3) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(4) ジブピレングリコール	5.00
(5) 1,3-ブチレングリコール	10.00
(6) 酵母抽出物1	0.05
(7) トチノキ抽出物	0.25
(8) 精製水	61.60

製法：(1)に(2), (3)を添加して溶解し、アルコール相とする。一方、(8)に(4)~(7)を順次溶解して水相とす

【実施例2】 水中油型乳液

(1) ステアリン酸	0.20 (重量%)
(2) セタノール	1.50
(3) ワセリン	3.00
(4) 流動パラフィン	7.00
(5) ポリオキシエチレン(10E.0.)モノオレイン酸 エステル	1.50
(6) 酢酸トコフェロール	0.50
(7) グリセリン	5.00
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(9) 水酸化カリウム	0.02
(10) 精製水	80.58
(11) 酵母抽出物2	0.20
(12) セイヨウトチノキ抽出物	0.30

した。

【0047】[エンドウ抽出物] エンドウ (*Pisum sativum* L. var. *arvense* Poir.) の葉450gを細切し、50容量%エタノール水溶液1, 200ml中20℃で3日間攪拌抽出した後ろ過し、ろ液を濃縮後凍結乾燥して、エンドウ抽出物とした。

【0048】[マンネンロウ抽出物] マンネンロウ (*Rosmarinus officinalis* L.) の葉400gを細切し、50容量%エタノール・30容量%1,3-ブチレングリコール水溶液1, 200ml中に25℃で2日間浸漬し、次いでろ過してろ液を濃縮して200mlとし、マンネンロウ抽出物とした。

【0049】[ユキノシタ抽出物] ユキノシタ (*Saxifraga stolonifera* Meerburg) の全草500gを乾燥、粉碎し、30容量%1,3-ブチレングリコール水溶液1, 500ml中、20℃で3日間攪拌抽出し、ろ過してろ液をユキノシタ抽出物とした。

【0050】[フキタンポポ抽出物] フキタンポポ (*Tussilago farfara* L.) の花370gを20mMリン酸緩衝液(pH6.8)1, 000ml中、5℃にてホモジナイズし、ろ過してろ液をフキタンポポ抽出物とした。

【0051】続いて本発明に係る皮膚外用剤についての実施例の処方を示す。

【0052】

る。水相にアルコール相を添加し、攪拌、混合する。

【0053】

(13) 香料

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、70℃とする。一方、(7)～(10)の水相成分を混合、加熱して均一とし、70℃とする。この水相成分に前記油相成分を攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷

【実施例3】 油中水型乳液

(1) マイクロクリスタリンワックス	1.00 (重量%)
(2) ミツロウ	2.00
(3) ラノリン	2.00
(4) 流動パラフィン	20.00
(5) スクワラン	10.00
(6) ソルピタンセスキオレイン酸エステル	4.00
(7) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルピタン	1.00
モノオレイン酸エステル	
(8) パラメトキシ桂皮酸オクチル	2.50
(9) プロピレングリコール	7.00
(10) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(11) 酵母抽出物3	0.15
(12) キンセンカ抽出物	0.20
(13) 精製水	49.95
(14) 香料	0.10

製法：(1)～(8)の油相成分を混合して加熱溶解し、70℃に加熱する。一方(9)～(13)の水相成分を混合、加熱溶解し、70℃とする。この水相を前記油相に加えてホ

【実施例4】 水中油型クリーム剤

(1) ミツロウ	6.0 (重量%)
(2) セタノール	5.0
(3) 還元ラノリン	8.0
(4) スクワラン	27.5
(5) グリセリル脂肪酸エステル	4.0
(6) 親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	2.0
(7) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルピタン	5.0
モノラウリン酸エステル	
(8) サリチル酸オクチル	2.5
(9) プロピレングリコール	5.0
(10) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(11) 精製水	33.5
(12) 酵母抽出物4	0.5
(13) 酵母抽出物5	0.5
(14) トウキンセンカ抽出物	0.2
(15) マンネンロウ抽出物	0.2

製法：(1)～(8)の油相成分を混合、加熱溶解して75℃とする。一方、(9)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、この水相成分に前記油相成

【実施例5】 油中水型エモリエントクリーム

(1) 流動パラフィン	30.0 (重量%)
(2) マイクロクリスタリンワックス	2.0
(3) ワセリン	5.0
(4) ジグリセリルジオレイン酸エステル	5.0
(5) L-グルタミン酸ナトリウム	1.6

0.10

却した後40℃にて(11)～(13)を添加し、混合、溶解する。

【0054】

モジナイザーにて乳化し、冷却後40℃にて(14)を添加、混合する。

【0055】

分を添加して予備乳化した後ホモキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(12)～(15)を添加、混合する。

【0056】

(6) L-セリン	0.4
(7) シリコーン処理微粒子酸化チタン	3.5
(8) プロピレングリコール	3.0
(9) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(10) 酵母抽出物6	0.1
(11) セイヨウキズタ抽出物	0.1
(12) フキタンボボ抽出物	0.1
(13) 精製水	49.0
(14) 香料	0.1

製法：(5)、(6)を(13)の一部に溶解して50℃とし、あらかじめ50℃に加温した(4)に攪拌しながら徐々に添加する。これをあらかじめ混合し、70℃に加熱溶解した(1)～(3)に均一に分散し、次いで(7)を添加して均一に混合、分散する。これに、(8)～(12)を(13)の残部に

溶解して70℃に加熱したものを攪拌しながら添加し、ホモミキサーにて乳化する。冷却後、50℃にて(14)を添加、混合する。

【0057】

【実施例6】 油中水型クリーム剤

(1) スクワラン	20.0 (重量%)
(2) イソオクタン酸セチル	8.5
(3) マイクロクリスタリンワックス	1.0
(4) 有機変性ベントナイト	1.3
(5) ポリオキシエチレングリセリル トリイソステアリン酸エステル	0.2
(6) グリセリン	10.0
(7) 酵母抽出物1	0.1
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9) 精製水	58.6
(10) リン酸	0.2

製法：(1)～(3)を混合、加熱溶解し、次いで(4)、(5)を加えて70℃とし、均一に分散、溶解して油性ゲルを得る。一方、(6)～(9)の水相成分を混合、溶解し、70℃に加熱して前記油性ゲル中に攪拌しながら徐々に添加

し、ホモミキサーにて均一に乳化した後冷却し、40℃にて(10)を添加し、混合、溶解する。

【0058】

【実施例7】 ゲル剤

(1) ジプロピレングリコール	10.0 (重量%)
(2) カルボキシビニルポリマー	0.5
(3) 水酸化カリウム	0.1
(4) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5- スルホン酸ナトリウム	1.5
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6) 精製水	85.8
(7) 酵母培養上清1	0.5
(8) エンドウ抽出物	1.5

製法：(6)に(2)を均一に溶解した後、(1)に(4)、(5)を溶解して添加し、次いで(3)を加えて増粘させ、(7)、

(8)を添加、混合する。

【0059】

【実施例8】 ゲル剤

(1) ジプロピレングリコール	10.0 (重量%)
(2) カルボキシビニルポリマー	0.5
(3) 水酸化カリウム	0.1
(4) リン酸ナトリウム	0.1
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6) チオレドキシン	0.2
(7) 精製水	89.0

製法：(7)に(2)，(6)を均一に溶解した後、(1)に(4)，
(5)を溶解して添加し、次いで(3)を加えて増粘させる。

【0060】

〔実施例9〕 リボソーム剤

(1) グリセリン	2.0 (重量%)
(2) 1,3-ブチレングリコール	3.0
(3) ポリオキシエチレン(25E.O.)オレイルエーテル	0.2
(4) エタノール	10.0
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6) 香料	0.1
(7) 精製水	74.6
(8) チオレドキシン内包リボソーム	5.0
(9) ユキノシタ抽出物内包リボソーム	5.0

製法：(5)，(6)を(4)に溶解し、(1)～(3)とともに(7)に
添加して均一に混合し、これに(8)，(9)を加えて分散す
る。なお、(8)及び(9)のチオレドキシンもしくはユキノ
シタ抽出物内包リボソームは、1.0重量%のチオレド
キシ水溶液もしくはユキノシタ抽出物各100mlに

大豆レシチン80gをそれぞれ添加して55℃で懸濁
し、次いで超音波処理してリボソームを調製し、遠心分
離により回収して得た。

【0061】

〔実施例10〕 水中油型乳剤型軟膏

(1) 白色ワセリン	25.0 (重量%)
(2) ステアリルアルコール	25.0
(3) グリセリン	12.0
(4) ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(6) 精製水	31.7
(7) 微粒子酸化亜鉛	5.0
(8) チオレドキシン	0.1
(9) リポ酸ナトリウム	0.1

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解
し、75℃とする。一方、(5)，(6)の水相成分を混合、
加熱溶解し、(7)を加えて均一に分散して75℃とす
る。この水相成分に前記油相成分を撈拌しながら徐々に

添加して乳化し、冷却した後40℃にて(8)，(9)を添
加、溶解する。

【0062】

〔実施例11〕 メイクアップベースクリーム

(1) ステアリン酸	12.0 (重量%)
(2) セタノール	2.0
(3) グリセリルトリ2-エチルヘキサン酸エステル	2.5
(4) 自己乳化型グリセリルモノステアリン酸 エステル	2.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) 水酸化カリウム	0.3
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8) 精製水	68.1
(9) 微粒子酸化チタン	2.0
(10) ベンガラ	0.4
(11) 黄酸化鉄	0.1
(12) 酵母培養上清2	0.2
(13) キズタ抽出物	0.2
(14) 香料	0.1

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、加熱溶解して75℃
とする。一方、(5)～(8)の水相成分を混合、加熱溶解
し、これに(9)～(11)の顔料成分を添加してホモミキサ

ーにて均一に分散して75℃とする。次いで、この水相
成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に
乳化し、冷却後40℃にて(12)～(14)を添加、混合す

る。

【0063】

【実施例12】 水中油型乳液状ファンデーション

(1) ステアリン酸	2.00 (重量%)
(2) スクワラン	5.00
(3) ミリスチン酸オクチルドデシル	5.00
(4) セタノール	1.00
(5) デカグリセリルモノイソパルミチン酸エステル	9.00
(6) 1,3-ブチレングリコール	6.00
(7) 水酸化カリウム	0.08
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(9) セイヨウキズタ抽出物	0.02
(10) 精製水	53.54
(11) 酸化チタン	9.00
(12) タルク	7.40
(13) ベンガラ	0.50
(14) 黄酸化鉄	1.10
(15) 黒酸化鉄	0.10
(16) チオレドキシン	0.01
(17) 香料	0.15

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、加熱溶解して75℃とする。一方、(6)～(10)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(11)～(15)の顔料成分を添加してホモミキサーにて均一に分散して75℃とする。次いで、この水相

成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(16)、(17)を添加し、混合、溶解する。

【0064】

【実施例13】 油中水型乳化型ファンデーション

(1) 流動パラフィン	3.50 (重量%)
(2) デカメチルシクロペンタシロキサン	12.00
(3) ポリオキシエチレン変性ジメチル ポリシロキサン	4.00
(4) イソステアリン酸を作用させた酸化チタンの 流動パラフィン分散体	1.50
(5) 1,3-ブチレングリコール	5.00
(6) 酵母抽出物4	1.00
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(8) 精製水	53.85
(9) セリサイト	5.36
(10) カオリン	4.00
(11) 酸化チタン	8.25
(12) ベンガラ	0.36
(13) 黄酸化鉄	0.80
(14) 黒酸化鉄	0.16
(15) リボ酸	0.02
(16) 香料	0.10

製法：(1)～(3)の油相成分を混合、加熱溶解し、(4)を添加、混合して70℃とする。一方(5)～(8)の水相成分を混合、加熱溶解し、(9)～(14)の顔料成分を添加、分散した後70℃とする。この水相成分を前記油相に攪拌しながら添加し、ホモミキサーにて均一に乳化した後冷却し、40℃にて(15)、(16)を添加、混合溶解する。な

お(4)のイソステアリン酸を作用させた酸化チタンの流動パラフィン分散体は、0.2Mのチタンテトラエトキシシドの流動パラフィン溶液に、イソステアリン酸0.1モルを添加し、水0.1モルを添加して室温で24時間反応させて調製した。

【0065】

【実施例14】 パウダーファンデーション

(1) 流動パラフィン	5.0 (重量%)
-------------	-----------

(2) ミリスチン酸オクチルドデシル	2. 0
(3) ワセリン	2. 5
(4) リポアミド	0. 1
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
(6) 香料	0. 1
(7) 酵母抽出物2を担持した多孔質酸化チタン	10. 0
(8) ナイロンパウダー	10. 0
(9) マイカ	20. 0
(10) タルク	43. 7
(11) ベンガラ	3. 0
(12) 黄酸化鉄	2. 5
(13) 黒酸化鉄	0. 5

製法：(7)～(13)の顔料成分を混合し、粉碎機を通して粉碎する。これを高速ブレンダーに移し、(1)～(6)を混合して加え、均一に混合する。これを粉碎機で処理し、ふるいを通し粒度をそろえた後、金皿に充填して圧縮成形する。なお(7)の酵母抽出物を担持した多孔質酸化チタンは、グローブボックス内にてチタンテトラノールブトキシド0. 25モルをノルマルブタノールに溶解して500mlとした溶液(1液)と、酢酸アンモニウム0. 25モルと精製水0. 625モルをノルマルブタノールに溶解して750mlとした溶液(2液)、及び硝酸カルシウム0. 05モルと精製水3. 75モルをメタノールに溶解して500mlとした溶液(3液)を調製し、1液を攪拌しながら2液及び3液を添加し、2時間静置した後生じた沈殿を回収、洗浄、乾燥後、600℃で2時間加熱処理し、次いで1M塩酸中で攪拌処理し、遠心分離して得た多孔質粒状酸化チタンを酵母抽出物2中に減圧下浸漬して調製した。

【0066】

[実施例15] ハンドクリーム	
(1) セタノール	4. 00 (重量%)
(2) ワセリン	2. 00
(3) 流動パラフィン	10. 00
(4) グリセリルモノステアリン酸エステル	1. 50
(5) ポリオキシエチレン(60E. 0.)グリセリルイソステアリン酸エステル	2. 50
(6) 酢酸トコフェロール	0. 25
(7) グリセリン	20. 00
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0. 10
(9) 酵母抽出物3	0. 15
(10) 酵母抽出物4	0. 15
(11) セイヨウトチノキ抽出物	0. 25
(12) 精製水	55. 60
(13) 微粒子酸化亜鉛	3. 50

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、加熱溶解して75℃とする。一方、(7)～(12)の水相成分を混合、加熱溶解し、(13)を添加、分散して75℃とする。次いで、この水相成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化する。

【0068】

【表1】

比較例	含有する有効成分
1	酵母抽出物1
2	セイヨウトチノキ抽出物
3	酵母抽出物3
4	トウキンセンカ抽出物、マンネンロウ抽出物
5	酵母抽出物6
6	リボ酸
7	酵母培養上清1
8	テオレドキシン
9	ユキノシタ抽出物内包リボソーム
10	テオレドキシン

【0067】上記本発明の実施例のうち、実施例1～実施例10について紫外線による炎症に対する抑制効果を評価した。その際、各実施例において有効成分として含有させた酵母抽出物及び酵母培養上清の1種又は2種以上又はテオレドキシン、及び植物抽出物の1種又は2種以上もしくはリボ酸類のいずれかを精製水に代替し、前記有効成分については表1に示す成分のみを含有するものを調製して比較例1～比較例10とし、同時に評価を行った。

【0069】評価は、ヘアレスマウス5匹を1群とし、背部に中波長紫外線(UVB)を照射して紅斑及び浮腫を生じさせた後、各群に実施例及び比較例をそれぞれ

0. 2 g ずつ1日2回塗布し、3日後の状態を観察して行った。評価結果は、紅斑及び浮腫のそれぞれについて、「完全に治癒」、「ほぼ治癒」、「治癒不完全」の3段階にて評価し、各評価を得たマウスの数にて表2に

示した。

【0070】

【表2】

試 料	紅 斑			浮 腫		
	完全治癒	ほぼ治癒	治癒不完全	完全治癒	ほぼ治癒	治癒不完全
実施例1	4	1	0	3	2	0
実施例2	3	2	0	2	3	0
実施例3	2	3	0	2	3	0
実施例4	4	1	0	3	2	0
実施例5	2	3	0	1	4	0
実施例6	4	1	0	3	2	0
実施例7	3	2	0	2	3	0
実施例8	5	0	0	4	1	0
実施例9	5	0	0	4	1	0
実施例10	4	1	0	4	1	0
比較例1	0	3	2	0	1	4
比較例2	1	3	1	0	2	3
比較例3	0	3	2	0	1	4
比較例4	0	4	1	0	1	4
比較例5	0	2	3	0	0	5
比較例6	1	4	0	0	5	0
比較例7	0	3	2	0	1	4
比較例8	2	3	0	1	4	0
比較例9	0	4	1	0	2	3
比較例10	1	4	0	0	4	1

【0071】表2より明らかなように、本発明の実施例塗布群では、いずれにおいても紅斑及び浮腫の治癒が不完全なマウスは見られず、紅斑については実施例1、実施例4、実施例6、実施例8～実施例10塗布群において4例以上のマウスで完全な治癒を認め、浮腫については実施例8～実施例10塗布群において4例以上のマウスで完全な治癒を認めていた。これに対し、比較例塗布群ではそれぞれ対応する実施例塗布群に比べ、紅斑及び浮腫の治癒は明らかに遅延しており、紅斑については比較例2、比較例6、比較例8及び比較例10塗布群で1例ないし2例に完全な治癒を認めたに過ぎず、浮腫については比較例8塗布群で1例に完全な治癒を認めたのみであった。

【0072】また、上記実施例1～実施例10及び比較例1～比較例10について、長波長紫外線（UVA）による皮膚のしわ形成に対する抑制効果を評価した。評価は、ヘアレスマウス5匹を1群とし、各群について実施例及び比較例をそれぞれ1日1回背部に塗布し、1 J/cm²/週のUVAを50週間照射し、ヘアレスマウス皮膚におけるしわの形成状況を観察し、表3に示す判定基準に従って点数化して評価した。この際、精製水のみを塗布した群を対照とした。結果は各群の平均値を算出し、UVA照射日数との関係により表4に示した。

【0073】

【表3】

皮膚におけるしわの形成状況	評価点
しわの形成を全く認めない	0
微小なしわの形成をわずかに認める	1
軽微なしわの形成を明確に認める	2
中程度のしわの形成を認める	3
深いしわの形成を認める	4

【0074】

【表4】

試 料	UVA 照 射 日 数 (週)			
	0	20	40	50
対 照	0.4	1.0	3.0	3.8
実施例1	0.2	0.4	1.2	1.6
実施例2	0.4	0.4	1.4	1.8
実施例3	0.6	0.6	1.4	1.8
実施例4	0.4	0.8	1.2	1.8
実施例5	0.2	0.4	1.2	1.6
実施例6	0.2	0.2	0.6	1.2
実施例7	0.4	0.4	0.8	1.2
実施例8	0.4	0.4	0.4	1.0
実施例9	0.2	0.2	0.6	1.4
実施例10	0.6	0.8	0.8	1.2
比較例1	0.4	0.8	1.8	2.6
比較例2	0.4	0.8	2.0	2.6
比較例3	0.2	0.8	2.2	2.8
比較例4	0.2	0.8	1.8	2.4
比較例5	0.4	0.8	1.6	2.4
比較例6	0.6	0.8	1.0	2.2
比較例7	0.2	0.4	1.0	2.0
比較例8	0.4	0.4	0.8	2.0
比較例9	0.4	0.4	1.0	2.6
比較例10	0.2	0.4	1.2	2.2

【0075】表4より明らかなように、対照群においては、UVA照射日数が40週を越える頃には皮膚に形成されたしわの深さは中程度にまで達し、50週後には深いしわの形成が認められていた。これに対し本発明の実施例塗布群では、いずれにおいても50週後に微小い

は軽微なしわの形成を認めた程度で、しわの形成は顕著に抑制されていた。一方比較例塗布群においても、対照群に比べて有意にしわの形成は抑制されており、特に比較例6～比較例8及び比較例10塗布群では50週後のしわの形成は軽微な程度にまで抑制されていたが、それぞれ対応する実施例塗布群に比べてその抑制効果は小さかった。

【0076】続いて、上記実施例1～実施例15について使用試験を行った。その際、実施例11～実施例15においても、酵母抽出物及び酵母培養上清の1種又は2種以上又はチオレドキシン、及び植物抽出物の1種又は2種以上もしくはリポ酸類のいずれかを精製水に代替し、前記有効成分については表5に示す成分のみを含有するものを調製して比較例11～比較例15とし、上記比較例1～比較例10とともに同時に試験に供した。パネラーとして、日常戸外で作業する20才～60才代の女性で、相当な肌荒れ症状を呈する者20名を1群として用いた。使用試験は5月から7月の2カ月間にわたり、実施例及び比較例のそれぞれをブラインドにて各群に朝、昼の2回ずつ使用させて行った。使用試験開始前及び終了後の皮膚の状態を、表6に示す判定基準に従って評価して点数化し、20名の平均値を算出して表7に示した。

【0077】

【表5】

比較例	含有する有効成分
11	酵母培養上清2
12	セイヨウキズタ抽出物
13	酵母抽出物4
14	リポアミド
15	セイヨウトチノキ抽出物

【0078】

【表6】

皮膚の状態	評価点
皮膚及び皮丘が消失し、広範囲の角質層の剥離が認められる	1
皮膚及び皮丘が不明瞭で、部分的な角質の剥離が認められる	2
皮膚は認められるが平坦で、皮丘が不明瞭である	3
皮膚及び皮丘が明瞭に認められる	4
皮膚及び皮丘が鮮明で、整っている	5

【0079】

【表7】

試料		皮膚の状態	
		使用試験開始前	使用試験終了後
実施例	1	1.40	3.65
	2	1.65	3.85
	3	1.85	4.25
	4	1.45	4.10
	5	1.80	4.20
	6	1.65	4.25
	7	1.50	4.30
	8	1.65	4.40
	9	1.55	4.20
	10	1.80	4.15
	11	1.85	3.95
	12	1.35	4.00
	13	1.45	4.05
	14	1.60	4.45
	15	1.70	4.10
比較例	1	1.55	2.45
	2	1.70	2.60
	3	1.65	3.55
	4	1.50	3.15
	5	1.50	3.35
	6	1.55	3.40
	7	1.45	3.45
	8	1.40	3.30
	9	1.80	3.10
	10	1.70	3.45
	11	1.40	3.25
	12	1.45	2.95
	13	1.35	3.40
	14	1.55	3.55
	15	1.65	3.15

【0080】表7において、各比較例使用群についても皮膚の状態の改善は認められているが、本発明の実施例使用群では、それぞれ対応する比較例使用群に比べて評価点でほぼ1点高い評価を得ており、皮膚の状態はほぼ健康といえる程度まで改善されていた。

【0081】次に上記本発明の実施例のうち、紫外線遮蔽剤を含有する実施例3、実施例4、実施例5、実施例7、実施例10～実施例15について、Sun Protection Factor (SPF) の測定を行った。その際、各実施例に含有される酵母抽出物及び酵母培養上清の1種又は2種以上又はチオレドキシン、及び植物抽出物又はリポ酸類をすべて精製水に代替し、紫外線遮蔽剤のみを含有する比較例16～比較例25を調製し、同時に評価を行った。SPFの測定は、日本化粧品工業会のSPF測定法基準（日本化粧品工業連合会技術資料、No. 92、109ページ、1991年）に従って行った。測定結果は表8に示した。

【0082】

【表8】

試料	SPF値	試料	SPF値
実施例3	5.5	比較例16	2.4
実施例4	5.3	比較例17	2.2
実施例5	5.7	比較例18	2.8
実施例7	5.2	比較例19	2.2
実施例10	6.4	比較例20	2.5
実施例11	6.1	比較例21	2.7
実施例12	10.5	比較例22	3.6
実施例13	11.2	比較例23	3.7
実施例14	18.5	比較例24	8.4
実施例15	5.8	比較例25	2.5

【0083】表8より明らかなように、本発明の実施例においては、紫外線遮蔽剤のみを含有する各対応する比較例に比べ、2倍以上のSPF値が得られており、本発明において少量の紫外線遮蔽剤を併用することにより、

SPF値が大幅に向上することが示された。

【0084】なお本発明の実施例1～実施例15については、25℃で6カ月間保存した場合に何ら状態変化を認めず、健康な男性パネラー30名による48時間の背部閉塞貼付試験においても、皮膚刺激性反応を認めなかった。また、女性パネラーによる使用試験において、問題となる刺激感、不快感等は認められなかった。

【0085】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、紫外線や種々の化学物質等の環境因子による皮膚の損傷及び早期老化等の防止、改善に有効で、しかも安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得ることができた。

【手続補正書】

【提出日】平成12年9月14日（2000.9.14）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正内容】

【0009】

【発明の実施の形態】本発明において用いる酵母抽出物としては、酵母の極性溶媒による抽出物、酵母を自己消化、酸加水分解又は酵素分解等により溶菌させた後ろ過したもの、或いは前記溶菌液を乾燥し、それより極性溶媒で抽出した物を用いることができる。抽出には、Erem

ascus属、Endomyces属等Endomycetaceae科に属する酵母や、Schizosaccharomyces属、Nadsonia属、Saccharomyces属、Hanseniaspora属、Wickerhamia属、Saccharomyces属、Kluyveromyces属、Lodderomyces属、Wingea属、Endomycopsis属、Pichia属、Hansenula属、Pachysolen属、Citeromyces属、Debaryomyces属、Schwanniomyces属、Dekkera属、Saccharomycopsis属、Lipomyces属等のSaccharomycetaceae科に属する酵母、Spermophthora属、Eremothecium属、Crebrothecium属、Ashbya属、Nematospora属、Metschnikowia属、Coccidiascus属等のSpermophthoraceae科に属する酵母などの子う菌酵母が好ましく用いられる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7

A61K 38/44

A61P 17/16

識別記号

F I

A61P 17/16

A61K 37/50

ターマコード（参考）

Fターム(参考) 4C08 AA031 AA032 AA082 AA111
AA112 AB032 AB211 AB212
AB232 AB241 AB242 AB432
AB442 AC012 AC022 AC072
AC102 AC122 AC182 AC212
AC242 AC341 AC342 AC352
AC402 AC422 AC432 AC442
AC471 AC472 AC481 AC482
AC551 AC582 AC782 AC792
AC851 AD042 AD072 AD092
AD162 AD172 AD411 AD412
AD512 AD601 AD602 AD662
CC02 CC04 CC05 CC12 CC19
DD17 DD22 DD23 DD32 DD33
DD41 DD45 EE12 EE17 FF05
4C084 AA02 BA26 DC23 MA63 NA13
ZA891
4C086 AA01 AA02 BB04 MA02 MA63
NA14 ZA89
4C087 AA01 AA02 BC11 BC12 BC14
CA10 MA02 MA63 NA13 ZA89
4C088 AA18 AB12 AB16 AB26 AB38
AB59 AB66 AC01 AC03 AC04
AC05 AC06 AC11 AC12 AC18
BA09 BA10 CA11 CA14 MA02
MA63 NA14 ZA89

THIS PAGE BLANK (USPTO)